






INJECTABLE PREPARATION AND PRODUCTION THEREOF

Publication number: JP53121920
Publication date: 1978-10-24
Inventor: HAINRITSUHI BUOOKU; BUERUNAA GURUBAA; BUERUNAA ROOTE
Applicant: BOEHRINGER MANNHEIM GMBH
Classification:
- **international:** A61K9/00; A61K47/38; A61K9/00; A61K47/38; (IPC1-7): A61K9/10
- **european:** A61K9/00M14; A61K47/38
Application number: JP19780036525 19780329
Priority number(s): DE19772714065 19770330

Also published as:

 US4191772 (A1)
 NL7803143 (A)
 GB1567890 (A)
 FR2385395 (A1)
 ES468301 (A)

more >>

[Report a data error here](#)

Abstract not available for JP53121920
Abstract of corresponding document **US4191772**

An instillation composition, comprising an effective amount of at least one sparingly soluble active material suspended or partly dissolved in an aqueous emulsion containing a swelling agent. Advantageously the active substance is nitrofurantoin or a quinolone or pyridazine derivative, the active material has a particle size less than about 10 μ m and the swelling agent is a polysaccharide derivative present in about 0.3 to 3% by weight of the composition, the composition further containing at least one local anesthetic, antiphlogistic substance, emulsifier, buffer or stabilizer. With the invention, unit doses of only 50 ml. will contain sufficient active material.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

BEST AVAILABLE COPY

THIS PAGE BLANK (USPTO)

公開特許公報

昭53—121920

⑤Int. Cl.²
A 61 K 9/10

識別記号

⑥日本分類
30 C 41庁内整理番号
6617—44

④公開 昭和53年(1978)10月24日

発明の数 2
審査請求 未請求

(全 5 頁)

④注入用調合剤及びその製法

②特 願 昭53—36525

②出 願 昭53(1978)3月29日

優先権主張 ③1977年3月30日③西ドイツ国
(DE)③P2714065.4⑦発 明 者 ハインリッヒ・ヴォーク
ドイツ連邦共和国ラウデンバッ
ハ・リンデンシュトラッセ6
同 ヴエルナー・グルーバー
ドイツ連邦共和国ビルケナウ・
アム・ハイリゲンベルク12⑦発 明 者 ヴエルナー・ローテ
ドイツ連邦共和国ホツケンハイ
ム・ヴァルドルフエルシュトラ
ーセ42⑧出 願 人 ベーリンガー・マンハイム・ゲ
ゼルシャフト・ミット・ベシュ
レンクテル・ハフツング
ドイツ連邦共和国マンハイム・
ヴァルトホーフ・ザントホーフ
エル・ストラッセ112—132⑧代 理 人 弁護士 ローランド・ゾンデル
ホフ 外1名

明 細 書

1 発明の名称

注入用調合剤及びその製法

2 特許請求の範囲

1. 難溶性有効物質1種以上を膨潤剤の添加
下に乳剤中に懸濁して又は部分的に溶解して含
有する、注入用調合剤。2. 乳剤として水中油型又は油中水型乳剤を
使用する、特許請求の範囲第1項記載の注入用
調合剤。3. 膨潤剤として多糖類誘導体を使用する、
特許請求の範囲第1項又は第2項記載の注入用
調合剤。4. 有効物質として難溶性抗菌性物質を使用
する、特許請求の範囲第1項～第3項のいづれ
かに記載の注入用調合剤。5. ニトロフラントイン、キノロン誘導体又
はピリダジン誘導体を含有する、特許請求の範
囲第4項記載の注入用調合剤。

6. 局所麻酔剤及び／又は消炎剤を含有する

(1)

、特許請求の範囲第1項～第5項のいずれかに
記載の注入用調合剤。7. 有効物質は粒径<10 μmを有する、特
許請求の範囲第1項～第6項のいずれかに記載
の注入用調合剤。8. 乳剤は油相として粘膜に良好な認容性を
有する油1種を含有する、特許請求の範囲第2
項記載の注入用調合剤。9. 油相として低粘度のトリグリセリド混合
物を使用する、特許請求の範囲第8項記載の注
入用調合剤。10. 非イオン性乳化剤又はイオン性乳化剤を
含有する、特許請求の範囲第2項～第9項のい
ずれかに記載の注入用調合剤。11. 緩衝剤及び／又は安定剤を含有する、特
許請求の範囲第8項記載の注入用調合剤。12. 注入用調合剤の製法において、難溶性有
効物質1種以上を乳剤中に膨潤剤の添加のもと
に懸濁させるか又は部分的に溶かすことを特徴
とする注入用調合剤の製法。

(2)

3 発明の詳細な説明

本発明の調剤は有効物質として難溶性物質を含有する、使用調剤済みで安定で、良好な認容性を有する注入用乳剤に関する。

有効物質として有利に抗菌性物質、例えばニトロフラントイン誘導体、キノロン誘導体又はピリダジン誘導体を用いる。これら有効物質は乳剤の一方又は両方の相に部分的に溶解し、かつ乳剤中に懸濁して存在してよい。

ニトロフラントインは化学療法剤として従来注入用調剤剤として治療に使用されている。水に難溶であるのでこの調剤剤は従来ニトロフラントインをポリエチレングリコール 20 ml 中に溶かし、アンプルの形で市販するというように行なわれた。アンプルの内容物は最終の注入用溶液を調整するために、水で 200 ml に希釈しなければならない。これを使用する医者は、規定どおりにこの希釈を申し分ない水で対応する清潔な容器中で実施することに、配慮しなければならないので、これは時間的に非常な浪費で

(3)

担体としては水中油型乳剤又は油中水型乳剤を使用する。有効物質の粒径は有利に 10 μm 以下である。

本発明による調剤剤の治療上の利点は、乳剤が非常に良好な粘膜付着性を有し、有効物質粒子が作用部位でゆつくり溶け、それにより良好な認容性及び持続性の作用が確保されるという事である。

本発明により、難溶性の医薬的に有効な固体粒子を安定な調剤剤中に懸濁し含有する、使用調剤済みの良好な認容性を有する注入用乳剤がはじめて可能となる。そのような固体粒子が特に液状乳剤において、双方の液状乳剤成分の相分離の原因となり、従って乳剤の安定性は悪くなる〔ミュンツェル-ブュヒ、ガレーニツシエス プラクティクム (Münzel - Büchi, Galenisches Praktikum) 1959年版第398～400頁参照〕という事は公知である。意外にも、乳剤の安定性は膨潤剤を加えることによつて獲得出来る。又膨潤剤は乳剤の認容性の改

(5)

特開昭53-121920(2)

ある。更に、この場合 200 ml の量を膀胱中に導入しなければならない、患者にとつても不快なことである。

例えば、水 100 ml 中に pH 7.0 で最大限ニトロフラントイン 11.4 mg しか溶けないので、治療効果に必要なニトロフラントインの有効物質量を約 50～100 ml の容積中に溶かそうとするなら、比較的多量の有機溶剤が必要である。この有機溶剤は高濃度で尿道の粘膜を傷つけるので、そのような調剤剤は最適な認容性を有しない。

他の難溶性有効物質、例えばピリダジン誘導体又はキノロン誘導体(例、ナリジキシン酸)にも同様な問題がある。

注入用に乳剤が特に良好な認容性を有することが証明された。しかしながら、本発明による注入用調剤剤では通常のように有効物質全量が溶解した形で存在するのではなく、膨潤剤を含有する液状担体中に、固体の有効物質が微細の形で少なくとも部分的に懸濁されている。液状

(4)

良並びに次に挙げる肯定的な効果に影響を与える：

固体が乳剤中に懸濁している場合、貯蔵時に又は温度の変動時に乳剤の両相中にある程度の固体部分が溶け、その際両乳剤相中に有効物質分が種々の濃度で溶けることになり；温度の変化は次いで有効物質の晶出をもたらす。膨潤剤の添加により、結晶懸濁剤の安定性は良くなり、結晶の成長を阻止出来る。この事は非常に重要である、というのは例えばニトロフラントインの晶出の時、300 μm までの長さの針状晶が生じることができ、これは注入の際尿道の粘膜を傷つけるからである。

本発明の重要な利点は、新規注入用調剤剤が比較的小さな容積で使用に供されるという事実である。従つて、例えばニトロフラントインの場合 50 ml という適用容積からはじめることができ、有利にひだ折れ袋状びん(例えばポリエチレン製)中に包装し、そこから希釈することなく直接注入できる。希釈しなければならない

(6)

公知のニトロフランチン注入用調合剤に比較し、時間も節約でき、汚染の危険性も低くなる。

本発明による調合剤は更に強力な長時間持続性の粘膜付着性及びそれ故に最適な治療効果を保証する。

所望の場合、新規調合剤は局所麻酔剤及び／又は消炎剤を含んでもよい。局所麻酔剤としては、例えばリドカイン(2-ジエチルアミノ-N-(2,6-ジメチルフエニル)-アセトアミド)、テトラカイン(p-ブチルアミノ-安息香酸-β-ジメチルアミノエチル-エステル)、アネステジン(p-アミノ安息香酸-エチルエステル)が挙げられる。消炎剤としてはベタメタゾン(Betamethason)、デキサメタゾン(Dexamethason)、フルオロメトロン(Fluorometholon)が挙げられる。

膨潤剤としては常用の多糖類誘導体例えばメチルセルロース[クルミナル(Culminal)K42]、ナトリウムカルボキシメチルセルロー

(7)

ン性乳化剤を油相の1部と換えて良い。油相としては、特にミグリオール(Miglyol)812中性油が効果を発揮するが、その場合粘膜に良好な認容性を有する他のすべての油、例えばオリーブ油又はゴマ油を使用することもできる。水相分は約60~90%を占め、その場合もちろん付加的に緩衝剤及び安定剤を混和してもよい。

油中水型乳剤を得るために、親油性相として例えば非イオン性乳化剤20~50重量%及び油状脂肪約3~15重量%を使用し、親水性相として例えばグリセリン又はポリエチレングリコール400 3~15重量%を水35~65重量%と共に使用する。

次に実施例により本発明を詳細に説明する。ここで「%」は「重量%」である。

例1

水中油型乳剤系

粒径<10 μmを有するニトロフランチン一水化物0.1~0.5%を非イオン性水中油型乳

(9)

特開昭53-121920(3)

ス[チロース(Tylose)C1000p]又はガラクトロン酸含有多糖類[トラガント(Tragant)]を使用する。本発明による調合剤中の膨潤剤の量は、各々の膨潤剤によりそれぞれ0.3~3%の間である。

乳剤の調製には、乳化剤を添加し、場合によっては加温し、油中水型及び水中油型に分配するためのすべての常法、例えば高回転機械的攪拌器による攪拌、超音波、震動、他方の液体中への噴射等を使用する[レンプス・ケミーレキシコン(Rompps Chemie-Lexikon)、第7版第1009頁参照]。

水中油型乳剤は、非イオン性乳化剤約0.5~10%又はイオン性乳化剤、例えばポリオキシエチレンステアレート[ミルジュ(Myri)52、テギン(Tegin)、プロテギン(Protegin)X]0.1~5%を含有するのが有利である。

親油性相並びに乳化剤は粘膜に良好な認容性を示さねばならない。親油性相の部分は10~30%を占めるべきであり、その場合、非イオ

(8)

化剤0.5~10%又はイオン性水中油型乳化剤0.1~5%中に、ポリエチレングリコール及び相応する油相の添加のもとに懸濁させ、この懸濁液を、あらかじめ膨潤剤がその中で膨潤している水60~80%中で攪拌しかつ場合によつては加温して乳化させる。このようにして安定な注入に使用可能な水中油型乳剤が得られる。

次の表に挙げた処方は、特に良好であることが確認された。

ニトロフランチン一水化物	100.0mg	100.0mg	100.0mg	100.0mg	100.0mg	100.0mg	100.0mg
ポリエチレングリコール 400	5.62g	-	20.0g	15.0g	15.0g	15.0g	15.0g
ミグリオール 812 (油状低粘度トリグリセリト混合物)	4.75g	4.75g	5.0g	10.0g	10.0g	10.0g	10.0g
チロースC 100p (カルボキシメチルセルロース)	0.5g	0.5g	-	-	-	-	-
ミルジュ 52 (ポリオキシエチレンステアレート)	0.5g	0.5g	0.5g	-	-	-	-

(10)

テギン [®] (Tegin)	-	-	-	1.0g	2.5g	5.0g	7.5g
(グリセリンステアレート)							
クルミナル K 42	-	-	0.4g	0.3g	0.3g	0.3g	0.3g
(メチルセルローズ)							
テジト [®] (Thesit)	-	1.0g	-	-	-	-	-
(ポリエチレングリコール-モノ-ドデシル-エーテル)							
水	全量	50.0g	50.0g	50.0g	50.0g	50.0g	50.0g

例 2

油中水型乳剤系

粒径 < 10 μ m を有するニトロフランチン一水化物 0.1 ~ 0.5 % を、油中水型乳化剤 0.5 ~ 10 % 又は非イオン性乳化剤 20 ~ 50 %、油状脂肪 3 ~ 15 %、並びにグリセリン又はポリエチレングリコール 400 3 ~ 15 % 中で、メチルセルローズ 0.1 ~ 0.5 % があらかじめ膨潤している水 35 ~ 65 % と共に攪拌及び加温下に乳化させる。こうして良好な認容性の油中水型乳剤が得られる。

(11)

分的に塩酸キシロカインと共に溶解させ、そこに膨潤剤を添加する。非イオン性水中油型乳化剤 0.5 ~ 10 % 又はイオン性水中油型乳化剤 0.1 ~ 0.5 % 並びに相応する親油性相を、親水性相と共に乳化する。そのようにして良好な認容性の水中油型注入用乳剤が得られる。

ナリジキシン酸	500.0mg	500.0mg
塩酸キシロカイン	30.0mg	30.0mg
ポリエチレングリコール 400	20.0g	10.0g
ミグリオール (Miglyol) 812 [®] (油状トリグリセリド混合物)	5.0g	3.0g
ミルジュ 52 (ポリオキシエチレンステアレート)	0.5g	-
テギン (Tegin) [®] (グリセリンステアレート)	-	6.0g
メチルセルローズ	0.4g	0.4g
水	全量	50.0g

例 4

非常に難溶性の有効物質を含有する水中油型乳剤系

粒径 < 10 μ m の下記キノロン誘導体もしくは

(13)

特開昭53-121920(4)

次の表に挙げた処方は特に効を奏した。

塩酸リドカイン	30.0mg	30.0mg	30.0mg	30.0mg	30.0mg
ニトロフランチン一水化物	100.0mg	100.0mg	100.0mg	100.0mg	100.0mg
プロテギン (Prot-egin) X [®] (ヒドロキシコレステリン含有パラフィン-炭化水素)	2.5g	3.0g	5.0g	3.0g	10.0g
ミグリオール (Miglyol) 812 [®] (油状低粘度トリグリセリド混合物)	15.0g	15.0g	15.0g	8.0g	3.0g
ポリエチレングリコール 400	10.0g	10.0g	10.0g	5.0g	-
グリセリン	-	-	-	-	3.0g
クルミナル K 42 (メチルセルローズ)	0.1g	0.1g	0.1g	0.2g	0.1g
水	全量	50.0g	50.0g	50.0g	50.0g

例 3

有効物質が1部溶解している水中油型乳剤系

ナリジキシン酸 0.5 ~ 2 % を水約 25 g 中に部

(12)

はピリダジン誘導体 0.5 ~ 3 % を乳剤中に攪拌導入しその乳剤は次のように調製する：

非イオン性水中油型乳化剤 0.5 ~ 10 % 又はイオン性水中油型乳化剤 0.1 ~ 5 % を、ポリエチレングリコール及び相応する親油性相の添加のもとに、膨潤剤をあらかじめその中で膨潤させた水 60 ~ 80 % と攪拌しかつ場合によつては加温して、乳剤に加工する。

1-[β -クロルエチル]-3-エトキシ-カルボニル-1,4-ジヒドロ-シクロペンテノ(h)キノロン	1.0g	-	-
1-[エチル]-3-エトキシ-カルボニル-1,4-ジヒドロ-シクロペンテノ(h)キノロン	-	1.0g	-
3-[1-メチル-5-ニトロ-2-イミダゾリル]-6-アミノ-8-トリアゾロ[3,4-b]ピリダジン	-	-	1.0g
ポリエチレングリコール 400	20.0g	20.0g	20.0g

(14)

ミグリオール(Miglyol)812 [®] (油状粘性トリグリセリド混 合物)	5.0 g	10.0 g	10.0 g
ミルジュ52 (ポリオキシエ チレンステアレート)	0.5 g	-	-
テギン(Tegin) [®] (グリセリ ンステアレート)	-	2.5 g	5.0 g
メチルセルロース	0.4 g	0.3 g	0.3 g
水	全量 50.0 g	50.0 g	50.0 g

代理人 弁護士 ローランド・ゾンデルホフ
(ほか1名)

(15)

THIS PAGE BLANK (USPTO)